

М.Ю. Крылов¹, Е.С. Федоров¹, С.О. Салугина¹, И.А. Гусева¹, Е.Ю. Самаркина¹,
Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS7574865 G/T ГЕНА *STAT4* И RS2004640 G/T ГЕНА *IRF5* В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЮВЕНИЛЬНОМУ ИДИОПАТИЧЕСКОМУ АРТРИТУ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой,
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии»,
г. Москва, РФ



Цель исследования – проверить гипотезу об участии полиморфизмов rs7574865 гена *STAT4* G/T и rs2004640 G/T гена *IRF5* в предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА). Материалы и методы исследования: обследованы 197 детей: 66 – с диагнозом ЮИА и 131 – здоровые неродственные волонтеры в качестве контрольной группы. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Результаты: установлена высокая частота аллеля Т гена *STAT4* у пациентов с различными клиническими фенотипами ЮИА (38,3%) по сравнению с контрольной группой (20,4%) (p=0,004). Показана важная роль аллеля Т гена *STAT4* как фактора предрасположенности к развитию серопозитивного по HLA B27 антигену олигоартикулярного ЮИА и олигоартикулярного ЮИА с поражением глаз. Заключение: результаты проведенного исследования подтвердили важную роль полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* в предрасположенности к клиническим вариантам ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, предрасположенность к ЮИА, полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5*, HLA B27, увеит.

Цит.: М.Ю. Крылов, Е.С. Федоров, С.О. Салугина, И.А. Гусева, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Коновалова, Д.А. Варламов. Роль полиморфизмов RS7574865 G/T гена *STAT4* и RS2004640 G/T гена *IRF5* в предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту: пилотное исследование. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 195–200.

М. Yu. Krylov¹, E. S. Fedorov¹, S. O. Salugina¹, I. A. Guseva¹, E. Yu. Samarkina¹,
N. V. Konovalova², D. A. Varlamov²

THE ROLE OF RS7574865 G/T POLYMORPHISMS OF THE *STAT4* GENE AND RS2004640 G/T OF THE *IRF5* GENE IN PREDISPOSITION TO JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: A PILOT STUDY

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology;
²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia

Objective of the research: to test the hypothesis about the participation of rs7574865 polymorphisms of the *STAT4* G/T gene and rs2004640 G/T of the *IRF5* gene in a predisposition to juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Materials and methods:** 197 children were examined: 66 – with a diagnosis of JIA and 131 – healthy unrelated volunteers as a control group. Venous blood

Контактная информация:

Крылов Михаил Юрьевич – к.м.н., ст.н.с.
лаборатории иммунологии и молекулярной
биологии ревматических заболеваний ФГБНУ
Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В.А. Насоновой
Адрес: Россия, 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, 34А
Тел.: (916) 306-10-64, **E-mail:** mekry@yandex.ru
Статья поступила 10.04.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Krylov Mikhail Yuryevich – candidate of Med. Sci.,
senior researcher of the Laboratory of Immunology
and Molecular Biology of Rheumatic Diseases,
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Address: Russia, 115522, Moscow,
Kashirskoe shosse, 34A
Tel.: (916) 306-10-64, **E-mail:** mekry@yandex.ru
Received on Apr. 10, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019

samples were taken from all participants. The rs7574865 G/T polymorphisms of the *STAT4* gene and rs2004640 G/T of the *IRF5* gene were investigated using real-time polymerase chain reaction. Results: a high frequency of *STAT4* gene T allele was found in patients with various clinical JIA phenotypes (38,3%) compared with the control group (20,4%) ($p=0,004$). The important role of the *STAT4* gene T allele as a predisposition factor for the development of HLA B27 seropositive antigen of oligoarticular JIA and oligoarticular JIA with eye damage was shown. Conclusion: study results confirmed the important role of the rs7574865 G/T polymorphism of the *STAT4* gene in predisposition to clinical variants of JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, predisposition to JIA, rs7574865 G/T polymorphisms of the *STAT4* gene and rs2004640 G/T of the *IRF5* gene, HLA B27, uveitis.

Quote: M.Yu. Krylov, E.S. Fedorov, S.O. Salugina, I.A. Guseva, E.Yu. Samarkina, N.V. Konovalova, D.A. Varlamov. The role of RS7574865 G/T polymorphisms of the *STAT4* gene and RS2004640 G/T of the *IRF5* gene in predisposition to juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 195–200.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее распространенных иммуновоспалительных заболеваний неизвестной этиологии, возникающее у детей в возрасте до 16 лет. ЮИА характеризуется определенным генетическим фоном, характерным для многих аутоиммунных заболеваний, и хроническим воспалением одного или более суставов длительностью более 6 недель и является причиной функциональной инвалидности и ухудшения и/или потери зрения у детей [1, 2]. Согласно классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis) 2001 г., заболевание включает в себя следующие клинические варианты артрита: системный; олигоартрит; ревматоидный фактор (РФ)-позитивный полиартрит; РФ-негативный полиартрит; псориатический; энтезит-ассоциированный; недифференцированный [3].

Частота ЮИА варьирует среди представителей разных этнических и географических групп [4]. Родственники детей с ЮИА часто имеют повышенную предрасположенность к другим аутоиммунным состояниям – это является подтверждением, что различные клинические аутоиммунные фенотипы имеют сходные предрасполагающие генетические факторы.

Ряд генетических исследований, включая полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), подтвердил неслучайную кластеризацию предрасполагающих локусов между разными аутоиммунными заболеваниями [5]. Показано, что гены, кодирующие лейкоцитарные антигены человека (HLA), располагаются в главном комплексе гистосовместимости, расположенном на хромосоме 6. Согласно многочисленным исследованиям, с олигоарткулярным вариантом ЮИА ассоциированы антигены HLA класса II – антигены DR локуса, составляющие 17% в структуре предрасположенности к ЮИА. Проведенное тестирование более 100 генов в большинстве случаев не продемонстрировало значимых ассоциаций с ЮИА [6]. Это свидетельствует о значении других генов в предрасположенности к ЮИА.

GWAS дали мощный толчок в изучении перекрывающихся факторов риска предрасположенности к аутоиммунным комплексным заболеваниям. Недавнее исследование, включающее изучение 15 полиморфных вариантов генов на большой когорте европейских пациентов с ЮИА, подтвердило их патогенетическую роль в качестве факторов риска этого заболевания [7].

Наиболее достоверные ассоциации были выявлены для генов *STAT4*, *PTPN22*, *MIF*, *ANKRD55*, *IL2/IL21*, *IL2RA*, *SH2B3/ATXN2* [8–10]. Хорошо изучена роль гена *STAT4*, кодирующего сигнальный белок и активатор транскрипции, в развитии ЮИА, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, синдрома Шегрена и воспалительных заболеваний кишечника [9]. В работе S. Prahalad и соавт. получены ассоциации ЮИА с некоторыми генетическими вариантами генов *STAT4*, *TNFAIP3*, *C12orf30* [8]. В исследовании A. Hinks и соавт. получены данные, что однонуклеотидный полиморфизм rs10174238 гена *STAT4*, находясь в тесном неравновесном сцеплении с однонуклеотидным полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4*, определяет предрасположенность к олигоарткулярно-му и РФ-негативному ЮИА [10].

Интерферон 1-го типа (IFN-1) является центральным регулятором естественного иммунитета. Он стимулирует созревание моноцитов из дендритных и плазматических клеток, переключение синтеза иммуноглобулинов, повышает активность цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров и секрецию хемокинов [11, 12]. Система IFN-1 имеет важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки и синдрома Шегрена. Интерферон-регуляторный фактор (IRF 5) играет критическую роль в сигнальном пути Toll-подобного рецептора и является основным транскрипционным фактором активации генов воспалительных цитокинов [13, 14].

Цель исследования – проверить гипотезу об участии полиморфизмов rs7574865 гена *STAT4* G/T и rs2004640 G/T гена *IRF5* в предрасположенности к ЮИА.

Демографические и клинические характеристики наблюдаемых пациентов

Характеристика	1-я группа (n=66)	Контрольная группа (n=111)
Возраст, годы (M±δ)	11,6±4,1	15,3±2,1
Пол (ж/м)	44/22	90/41
Возраст дебюта ЮИА, годы (M±δ)	6,8±4,6	–
Длительность ЮИА, годы (M±δ)	4,8±3,8	–
Клинические варианты ЮИА, n (%)	Олигоартикулярный	–
	Полиартикулярный	–
	Системный	–
Количество вовлеченных суставов, n (%)	≥5	–
	≤4	–

M±δ среднее ± стандартное отклонение.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 197 детей, из которых 66 – с диагнозом ЮИА и 131 – здоровые неродственные волонтеры (ученики колледжа) в качестве контрольной группы. Группа пациентов с ЮИА состояла из 44 девочек и 22 мальчиков, со средним возрастом 11,7±4,2 лет (размах 3–17 лет) и средней длительностью заболевания 4,8±3,8 лет. Все пациенты проходили лечение в детском отделении Института ревматологии им. В.А. Насоновой в 2016–2017 гг. В качестве контроля для генотипирования генов *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T полиморфизмов были исследованы соответственно 103 и 131 образец ДНК здоровых подростков, не имеющих любых аутоиммунных заболеваний (учащихся колледжа, 90 девушек и 41 юношей со средним возрастом 15±2,4 года (размах 15–16 лет)). Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями ILAR-2001 г. [7]. Пациенты были подразделены на группы соответственно клиническим вариантам ЮИА: 1-ю группу составили все дети с ЮИА (n=60); 2-я группа была представлена 30 (45%) пациентами с олигоартикулярным вариантом ЮИА, из которых 20 пациентов (67%) имели антиген HLA B27 (3-я группа) и 10 (33%) пациентов с передним увеитом (4-я группа); 20 (30%) больных были отнесены к группе серонегативного по РФ полиартикулярного варианта ЮИА (5-я группа); 16 (24%) пациентов имели диагноз ЮИА с системным началом (6-я группа). Длительность заболевания менее 4 лет отмечалась у 34 (51%) пациентов, более 4 лет – у 32 (49%).

В табл. 1 приведены основные характеристики включенных в исследование пациентов.

Выделение геномной ДНК и генотипирование образцов. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» производства компании «ДНК-Технология». Частоты полиморфизмов rs7574865G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* были определены с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченные праймеры и зонды были разработаны и синтезированы

в компании «СИНТОЛ» (Москва) по нашему заказу. Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Москва). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя.

Статистический анализ. Различия в распределении частот генотипов между больными и группой контроля определяли с помощью таблиц сопряженности и точного критерия Фишера. В качестве референсных генотипов использовали наиболее частые *STAT4GG* или *IRF5GG*. Клинические фенотипы представлены как дихотомические вариабельности. Возраст и длительность заболевания представлены как среднее±стандартное отклонение (M±δ). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими вариабельностями и изученными полиморфизмами генов *STAT4* и *IRF5* был проведен с помощью ANOVA post hoc теста. Были рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Распределения частот относительно закона Харди–Вайнберга в контрольной группе было проверено с помощью критерия χ^2 с одной степенью свободы. Уровень значимости $p < 0,05$ считали статистически достоверным. При малых значениях вариабельностей был использован двусторонний критерий Фишера. Все расчеты были выполнены с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA).

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, от всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Анализ распределения частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов при разных клинических вариантах ЮИА представлен в табл. 2.

Распределения частот генотипов в контрольной и в 1-й группах соответствовали закону Харди–Вайнберга. Частота минорного аллеля Т в контрольной группе была сходной с частотой, наблюдаемой в европейской популяции – 0,204 и 0,213 соответственно [15]. Во 2-й группе пациентов частота аллеля Т гена *STAT4* была значимо выше по сравнению с контрольной группой – 38,3 и 20,4% соответственно ($p=0,004$). Частота

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* в группах наблюдаемых пациентов

Ген Генотипы/аллели n (%)	Контроль- ная группа, n (%)	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	3-я группа, n (%)	4-я группа, n (%)	5-я группа, n (%)	6-я группа, n (%)
<i>STAT4</i>	103	66	30 (45)	20 (67)	10 (33)	20 (30)	16 (24)
GG	65 (63,1)	35 (53)	11 (36,7)	8 (40)	3 (30)	11 (55)	13 (81,2)
GT	34 (33)	26 (39,4)	15 (50)	10 (50)	5 (50)	8 (40)	3 (18,8)
TT	4 (3,9)	5 (7,6)	4 (13,3)	2 (10)	2 (20)	1 (5)	0
G	164 (79,6)	96 (72,7)	37 (61,7)	26 (65)	11 (55)	30 (75)	29 (90,6)
T	42 (20,4)	36 (27,3)	23 (38,3)*	14 (35)*	9 (45)*	10 (25)	3 (9,4)
<i>IRF5</i>	131	66 (100)	30 (45)	20 (67)	10 (33)	20 (30)	16 (24)
GG	39 (29,8)	20 (30,3)	7 (23,3)	6 (30)	1 (10)	9 (45)	4 (25)
GT	63 (48,1)	36 (54,5)	18 (60)	10 (50)	7 (70)	9 (45)	9 (56,2)
TT	29 (22,1)	10 (15,1)	5 (16,7)	1 (10)	2 (20)	2 (10)	3 (18,7)
G	141 (53,8)	76 (57,6)	32 (53,3)	22 (55)	9 (45)	27 (67,5)	17 (53,1)
T	121 (46,2)	56 (42,4)	28 (46,7)	18 (45)	11 (55)	13 (32,5)	15 (46,9)

1-я группа – все пациенты с ЮИА, 2-я группа – пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 3-я группа – пациенты с позитивными по HLA B27 антигену олигоартикулярным вариантом ЮИА, 4-я группа – пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА и передним увеитом, 5-я группа – пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА, 6-я группа – пациенты с ЮИА с системным началом; * $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой.

аллеля T гена *STAT4* также была более высокой в 3-й и 4-й группах по сравнению с контрольной – 35 и 45% против 20,4% ($p=0,044$ и $p=0,021$ соответственно). Не обнаружено достоверных различий в частотах мутантного аллеля T гена *STAT4* между контрольной группой и пациентами 5-й и 6-й групп.

Для олигоартикулярного варианта (2-я группа) и обоих его клинических подтипов (3-я и 4-я группы) у носителей аллеля T гена *STAT4* было вычислено отношение шансов различных событий (вероятностей предрасположенности к ЮИА) (табл. 3).

Регрессионный анализ распределения частот аллелей гена *STAT4* показал высокий риск объединенного генотипа (GT+TT) и аллеля T в формировании предрасположенности к ЮИА у пациентов 2-й группы – с олигоартикулярным вариантом ЮИА (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2–7,6, $p=0,018$ и ОШ 2,4, 95% ДИ 1,2–4,7, $p=0,007$). У пациентов с серопозитивным по HLA B27 антигену олигоартикулярным ЮИА (3-я группа) риск предрасположенности был высоким по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,1, 95% ДИ 0,4–4,6, $p=0,07$). У детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА в сочетании с передним увеитом (4-я группа) при наличии аллеля T риск был в 3,2 раза выше по сравнению с контрольной группой (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,1–9,1, $p=0,021$). Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs2004640 G/T гена *IRF5* в группах с ЮИА и контрольной группе не различались.

Обсуждение

В исследовании белорусских коллег [16] была изучена связь полиморфизмов rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs5742909 C/T гена *CTLA4* с предрасположенностью к ЮИА у детей. Авторы выяви-

ли повышенную частоту мутантного аллеля T полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* среди 15 пациентов с полиартикулярным ЮИА по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). Авторам не удалось показать наличие различий в распространенности аллелей изученных полиморфизмов и в других клинических фенотипах ЮИА по сравнению с контролем. Распределение генотипов и аллелей в нашем исследовании среди пациентов с ЮИА было также сходным с соответствующим распределением в контрольной группе. Однако у пациентов с олигоартикулярным ЮИА, независимо от подтипа, была выявлена более высокая частота мутантного аллеля T гена *STAT4* по сравнению с контролем (38,3 и 20,4% соответственно, $p < 0,05$), что отличает наши данные от результатов белорусских авторов. Показатель отношения шансов у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА свидетельствует о том, что аллель T является фактором повышенного риска предрасположенности к ЮИА в изученной группе (ОШ 2,4, $p=0,007$). Показатели отношения шансов у пациентов с олигоартикулярным вариантом и увеитом, а также при наличии антигена HLA B27 тоже были высокими (ОШ 3,2, $p=0,021$, ОШ 2,1, $p=0,07$ соответственно). Наши данные согласуются с результатами, полученными ранее S. Prhalad и соавт. [6] на когорте белых американцев, которые установили ассоциацию аллеля T rs7574865 гена *STAT4* с риском развития ЮИА (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,02–1,51, $p=0,029$). Сходные результаты найдены в исследовании A. Hinks и соавт. [7]. В работе Z.D. Fan и соавт. [17] было изучено влияние полиморфизмов генов *STAT4* и *PTPN22* на риск развития ЮИА среди китайских детей. Авторы показали, что полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2488457 G/C гена *PTPN22* являются факторами предрасположенности к ЮИА. Вместе

**Ассоциация между полиморфизмом rs7574865 G/T гена *STAT4*
и риском предрасположенности к олигоартикулярному варианту ЮИА**

<i>STAT4</i> G/T полиморфизм	Генотипы				Аллели	
	GG	GT	TT	GT+TT	G	T
Контрольная группа n=103, n (%)	65 (63,1)	34 (33)	4 (3,9)	38 (55,9)	164 (79,6)	42 (20,4)
2-я группа n=30, n (%)	11 (36,7)	15 (50)	4 (13,3)	19 (63,3)	37 (61,7)	23 (38,3)
ОШ 95% ДИ	1	2,0 (2,8–5)	3,8 (0,6–21,6)	2,9 (1,2–7,6)	–	2,4 (1,2–4,7)
p	–	0,138	0,076	0,018*	–	0,007*
3-я группа n=20, n (%)	8 (40)	10 (50)	2 (10)	12 (60)	26 (65)	14 (35)
ОШ 95% ДИ	–	2 (0,7–6)	2,7 (0,2–20,7)	2,6 (0,9–7,9)	–	2,1 (0,4–4,6)
p	–	0,232	0,251	0,094	–	0,07
4-я группа n=10, n (%)	3 (30)	5 (50)	2 (20)	7 (70)	11 (55)	9 (45)
ОШ 95% ДИ	–	2 (0,4–9,4)	6,2 (0,5–50,2)	4 (0,8–25)	–	3,2 (1,1–9,1)
p	–	0,31	0,087	0,087	–	0,021*

ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, 2-я группа – пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 3-я группа – пациенты с позитивными по HLA B27 антигену олигоартикулярным вариантом ЮИА, 4-я группа – пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА и передним увеитом.

с тем роль *STAT4* в предрасположенности к ЮИА неоднозначна из-за противоречивых результатов, описанных в разных этнических группах. D.G. Dimorouliou и соавт. [18] показали отсутствие ассоциации полиморфизмов rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2476601 гена *PNPN22* с предрасположенностью к ЮИА у греческих детей. В исследовании E. Gu и соавт. [19] при стратификации пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от этнической принадлежности была показана достоверная ассоциация TT, GT+TT генотипов и T аллеля rs7574865 гена *STAT4* у европейцев, азиатов, африканцев и латиноамериканцев. Анализ подгрупп показал независимую ассоциацию этого полиморфизма от наличия РФ и антител к цитрулинированному пептиду.

Тем не менее необходимо указать на некоторые ограничения настоящего исследования. Во-первых, это исследование охватило относительно небольшой объем выборки, и наши результаты нуждаются в подтверждении на более крупных когортах пациентов из разных этнических групп. Во-вторых, для полной интерпретации ассоциации между изученными полиморфизмами и предрасположенностью к ЮИА одноцентрового исследования недостаточно. Недавнее изучение ЮИА с помощью использования иммуночипа (Immunechip) завершило самый большой и всесторонний генетический анализ ЮИА в европейских популяциях, который подтвердил ассоциацию гена *STAT4* с ЮИА [10]. Поскольку патогенез ЮИА является очень сложным, включающим генетический фон и условия окружающей среды, необходимы дальнейшие исследования с большими размерами выборки на многоцентровом уровне.

Заключение


Таким образом, наши данные подтвердили важную роль полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* как фактора восприимчивости к ЮИА, в частности к его олигоартикулярному варианту с поражением глаз и наличием серопозитивности по HLA B27 антигену. Принимая во внимание относительно небольшое число обследованных пациентов и взаимодействие гена с окружающей средой, другие однонуклеотидные полиморфизмы гена *STAT4* нуждаются в оценке их возможной роли в предрасположенности к ЮИА.


Источник финансирования: отсутствует.


Конфликт интересов: авторы не получали гонорар за исследование и декларируют отсутствие конфликта интересов.


Благодарности: авторы выражают признательность врачам детского отделения (руководитель к.м.н. И.П. Никишина) Института ревматологии им. В.А. Насоновой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

Результаты исследования были опубликованы в виде тезисов в материалах Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 «The role of *STAT4* rs7574865 G/T and *IFR5* rs2004640 G/T gene polymorphism in juvenile idiopathic arthritis susceptibility among Russian pediatric population» Ann. Rheum. Dis. 2018; 77 (Suppl.): A495. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2424

Krylov M.Yu.  0000-0002-9922-5124

Fedorov E.S.  0000-0003-2671-1655

Salugina S.O.  0000-0003-3689-431X

Guseva I.A.  0000-0002-4906-7148

Samarkina E.Yu.  0000-0001-7501-9185

Konvalova N.V.  0000-0003-4316-1077

Varlamov D.A.  0000-0001-7004-981X

1. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, Rossi F, Bartoli M, Martini A, Ravelli A. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2092–2102. doi: 10.1002/art.21119
2. Pászár B, Gergely PJr, Nagy ZB, Gombos T, Pozsonyi E, Rajczy K, Balogh Z, Sevcic K, Orban I, Szodoray P, Poor G. Role of HLA-DRB1 and PTPN22 genes in susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Hungarian patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26: 1146–1152. PMID: 19210888
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392. PMID: 14760812
4. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996; 26: 575–591. PMID: 8989803
5. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, Freidlin B, Biddison WE, McFarland HF, Trent JM. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 9979–9984. doi: 10.1073/pnas.95.17.9979
6. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2008; 6: 11. doi: 10.1186/1546-0096-6-11.
7. Hinks A, Eyre S, Ke X, Barton A, Martin P, Flynn E, Packham J; Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS); UKRAG Consortium; BSPAR Study Group, Worthington J, Thomson W. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 Jun; 69 (6): 1049–1053.
8. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, Guthery SL, Clifford B, McNally B, Zeff AS, Bohnsack JF, Jorde LB. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul; 60 (7): 2124–2130. doi: 10.1002/art.
9. Liang YL, Wu H, Shen X, Li PQ, Yang XQ, Liang L, Tian WH, Zhang LF, Xie XD. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012 Sep; 39 (9): 8873–8882. doi: 10.1007/s11033-012-17541
10. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, Martin P, Comeau ME, Sajuthi S, Andrews R, Brown M, Chen WM, Concannon P, Deloukas P, Edkins S, Eyre S, Gaffney PM, Guthery SL, Guthridge JM, Hunt SE, James JA, Keddache M, Moser KL, Nigrovic PA, Onengut-Gumuscu S, Onslow ML, Rosé CD, Rich SS, Steel KJ, Wakeland EK, Wallace CA, Wedderburn LR, Woo P; Boston Children's JIA Registry; British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group; Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS); Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS); German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR); JIA Gene Expression Study; NIAMS JIA Genetic Registry; TREAT Study; United Kingdom Juvenile Idiopathic Arthritis Genetics Consortium (UKJIAGC), Bohnsack JF, Haas JP, Glass DN, Langefeld CD, Thomson W, Thompson SD. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat. Genet.* 2013 Jun; 45 (6): 664–669. doi: 10.1038/ng.2614
11. Lafyatis R, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors and innate immune responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9: 222. doi: 10.1186/ar2321
12. Honda K, Sakaguchi S, Nakajima C, Watanabe A, Yanai H, Matsumoto M, Ohteki T, Kaisho T, Takaoka A, Akira S, Seya T, Taniguchi T. Selective contribution of IFN- α signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 10872–10877. doi: 10.1073/pnas.1934678100
13. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, Shark KB, Grande WJ, Hughes KM, Kapur V, Gregersen PK, Behrens TW. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 2610–2615. doi: 10.1073/pnas.0337679100
14. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, Jacques S, Ba N, Ittah M, Lepajolec C, Labetoulle M, Ardizzone M, Sibilia J, Fournier CF, Chiochia G, Mariette X. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 2770–2775. doi: 10.1073/pnas.0510837103
15. dbSNP <http://www.ncbi.nlm.gov/SNP>
16. Яцкив А.А., Никитченко Н.В., Чичко А.М., Сукало А.В., Гончарова Р.И. Полиморфизм генов STAT4 и CTLA4 у населения Беларуси в связи с предрасположенностью к заболеванию ювенильным идиопатическим артритом. *Медицинская генетика.* 2016; 8: 46–48.
17. Zhi-Dan Fan, Fei-Fei Wang, Hui Huang, Na Huang, Hui-Hui Ma, Yi-Hong Guo, Ya-Yuan Zhang, Xiao-Qing Qian, Hai-Guo Yu. STAT4 rs7574865 G/T and PTPN22 rs2488457 G/C Polymorphisms Influence the Risk of Developing Juvenile Idiopathic Arthritis in Han Chinese Patients. *PLoS One.* 2015 Mar 17; 10 (3): e0117389. doi: 10.1371/journal.pone.0117389.
18. Dimopoulou DG, Zervou MI, Trachana M, Myrthianou E, Pratsidou-Gertsis P, Kardassis D, Garyfallos A, Goulielmos GN. Investigation of juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci: results from a Greek population. *Hum. Immunol.* 2013 Sep; 74 (9): 1194–1198. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.018, 29.
19. Gu E, Lu J, Xing D, Chen X, Xie H, Liang J, Li L. Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015 Jan; 18 (1): 3–16. doi: 10.1111/1756-185X.12363.